Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Klapp

Versuche über das Vorhandensein des Wachstumshormons in verschiedenen Hypophysen-Vorderlappen-Präparaten und über seine Wirkung auf das Längenwachstum der langen Röhrenknochen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wolfgang Thiel

Medizinalpraktikant
aus Marburg.

Marburg 1932

Druckerei K. Euker, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 8. Februar 1932.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. med. Boeminghaus.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554407_0095

Einleitung.

Auf Grund jahrelanger Forschungen der verschiedensten Autoren, wie *V. Horsley*[1]), *B. Aschner*[2]), *E. Uhlenhuth*[3]), *H. M. Evans*[4]) und *H. A. Long*[4]), *Ph. E. Smith*[5]) und besonders *B. Zondek*[6]), weiß man heute, daß die Pars anterior der Glandula hypophysis cerebri drei verschieden wirkende Hormone produziert:

1. Ein Wachstumshormon.
2. Ein übergeordnetes Sexualhormon, bei dem man
   a) das Follikelreifungshormon = Prolan A,
   b) das Luteinisierungshormon = Prolan B
   unterscheidet.
3. Ein den Stoffwechsel beeinflussendes Hormon, Stoffwechselhormon genannt.

Nachdem man die Wirkungsart der einzelnen Hormone kennengelernt hatte, lag es natürlich sehr nahe, daß man sich damit beschäftigte, die einzelnen Hormone voneinander getrennt darzustellen und ihren Wirkungsbereich zu beobachten. Inwieweit den einzelnen Forschern dies gelungen ist, und welche Resultate sie erzielen konnten, will ich im folgenden darlegen, um daran anzuschließen, was mich veranlaßt hat, nochmals derartige Versuche zu unternehmen. Besonders interessierten mich die Arbeiten über das Wachstumshormon, weshalb ich mit diesem Kapitel beginnen will.

Schon lange steht auf Grund mannigfacher Experimente und ausgedehnter klinischer Erfahrungen fest[2])[7])[8]), daß ein Ausfall der Hypophysenvorderlappenhormone, sei es durch Exstirpation oder Hypoplasie der Hypophyse, bei jugendlichen Personen Zwergwuchs erzeugt, und daß beim Gegenteil, also bei Hypertrophie und Geschwulstbildung der Hypophyse, Riesenwuchs und Akromegalie eintritt. Daß tatsächlich die Wachstumshormonbildung der Hypophyse zuzuschreiben ist, wurde weiter bewiesen durch andere Autoren, welche durch Implantation[5]) oder Verfütterung[3]) von frischem Hypophysen-Vorderlappengewebe Riesenwuchs erzeugten.

Im Jahre 1920 beschritten *Evans* und *Long*[4]) einen ganz neuen Weg, indem sie versuchten, an Hand einer Reihe von Experimenten durch regelmäßige Injektionen von frischer, zerriebener Hypophysen-Vorderlappensubstanz einen maßgebenden Einfluß auf das Gesamtwachstum des Körpers auszuüben. Sie injizierten damals jungen Ratten zerriebene Hypophysenvorderlappensubstanz intraperitoneal und konnten nach längerer Versuchszeit beobachten, daß die Versuchstiere an Gewicht und Größe die Kontrolltiere bei weitem übertrafen. Durch alle diese Versuche war also einwandfrei erwiesen, daß es ein Wachstumshormon im Hypophysen-Vorderlappen gibt. Bald darauf konnte *Evans* sogar verkünden, daß es ihm gelungen war, aus der Hypophysen-Vorderlappensubstanz mit alkalischen Lösungsmitteln einen Extrakt herauszuziehen, welcher genau dieselbe Wachstumswirkung wie die Substanz selbst erzielte. Inwieweit dieser Extrakt aber noch die Eigenschaften der anderen Hormone in sich vereint, kann hier nicht gesagt werden, jedenfalls behauptet *Zondek*[9]), daß *Evans* mit seinem Wachstumshormon keinerlei Wirkung auf den Sexualapparat habe feststellen können. Neuerdings berichten auch *Driels* und *Mosberg*[10]) über Versuche mit dem Evans-Extrakt. Sie stellen eine deutliche Zunahme an Gewicht und Körpergröße schon nach sechs Wochen fest. Eine Sexualwirkung sei nicht zu bemerken gewesen.

Putnam, Teel und *Benedict*[11]) wiederholten im Jahre 1927 in Anlehnung an die Evansschen Experimente diese Versuche, da ihrer Meinung nach die Arbeiten von *Evans* und *Long* nicht lange genug, d. h. bis zur Verknöcherung der Epiphysenlinien, durchgeführt waren. Sie benutzten junge Hunde, ein Versuchstier und ein Kontrolltier. Sie konnten die Beobachtungen von *Evans* und *Long* bestätigen und stellten neben einer Veränderung des Stoffwechsels besonders das Vorhandensein eines akromegalieähnlichen Zustandes mit ausgesprochenem Riesenwuchs bei dem Versuchstier fest. Auch bei späteren Untersuchungen von *Evans* und *Simpson*[12]), *Johnson* und *Sayles*[13]), *Cushing* und *Teel*[14]) konnte ein ähnlicher Befund erhoben werden, denn das Ergebnis war jedes Mal ein rapides Wachstum der mit Hypophysen-Vorderlappenhormonen gespritzten Tiere. Übrigens wurden diese ebengenannten Untersuchungen größtenteils nicht mehr nach dem alten Muster

mit frischer Hypophysen-Vorderlappensubstanz ausgeführt, sondern man stellte mittels des neuen von *Evans* angegebenen Verfahrens einen flüssigen Auszug aus der Substanz her, in welchem das Vorderlappenwachstumshormon vorhanden sein sollte. Und auch diese Versuche bewiesen, daß es tatsächlich der Fall war. Ein besonderes Längenwachstum der langen Röhrenknochen erwähnen nur *Dowes* jr.[15]) und auch *Reichert*[16]), während andere Autoren angeben, es habe keine bemerkenswerte Verlängerung stattgefunden, bzw. ein derartiges Wachstum überhaupt verneinen, wie *Gragert*[17]), *Larson* und *Bergein*[18]) und *Johnson* und *Sayles*[13]). Vielleicht haben die Autoren auch auf derartige Beobachtungen keinen besonderen Wert gelegt und sie darum nicht eigens erwähnt.

Da uns aus verschiedenen Gründen ein Studium der Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappenhormonen und Wachstum der langen Röhrenknochen wichtig erschien, wurden einige Versuche unternommen, die besonders in der Richtung etwas Klarheit zu verschaffen suchen, ob das Hormon des Hypophysen-Vorderlappens, welches laut oben angegebener Versuche Allgemeinwachstum und Gewichtszunahme bewirkt, auch einen maßgeblichen Einfluß auf das Längenwachstum der langen Röhrenknochen hat.

Das Sexualhormon wurde zuerst von *Zondek*[19]) und *Aschheim* im Schwangeren-Harn gefunden, von ihnen Prolan genannt und unter diesem Namen von der I. G. Farbenindustrie in den Handel gebracht. Die Anwesenheit dieses Prolans im Harn Schwangerschaftsverdächtiger wird heute unter dem Namen der „Zondek-Aschheimschen Schwangerschaftsreaktion" als ein fast sicherer Beweis für eine bestehende Gravidität angesehen. *Zondek*[6]) teilt das Prolan ein in Prolan A und Prolan B. Ersteres ruft die Follikelreifung hervor, während das Prolan B den Luteinkörper bildet.

Zondek behauptet nun und hat auch durch Versuche bewiesen[9]), daß das Wachstumshormon in seinem Prolan nicht enthalten ist, während er aus Zweckmäßigkeitsgründen eine Trennung von Prolan A und B, sowie beider von dem Stoffwechselhormon nicht unternommen hat. Versuche von *Zondek* und *Köhler*[20]) haben den Beweis erbracht, daß tatsächlich durch Injektionen von Prolan eine Steigerung des Stoffwechselumsatzes erzielt worden ist. Ob tatsächlich im Prolan das

Wachstumshormon vorhanden ist oder nicht, beziehungsweise wie sich die Ergebnisse meiner Versuche zu denen der früheren Versuche anderer Autoren verhalten, wird später besprochen werden.

Daß die oben angeführte „Zondek-Aschheimsche Schwangerschaftsreaktion" kein ganz sicherer Beweis für eine bestehende Schwangerschaft ist, ist eine Folge der Tatsache, daß nicht nur bei bestehender Gravidität, sondern auch bei Fällen von nicht vorhandener Schwangerschaft Prolan im Harn gefunden wurde, bei Frauen, Männern und Kindern[21]), z. B. in Fällen von Karzinom und raumbeschränkenden Prozessen im Gehirn[22]), ebenso bei mehreren Fällen von Akromegalie[23]).

Bei allen diesen oben genannten Fällen besteht teils eine physiologische teils eine pathologische Hypersekretion des Hypophysenvorderlappens, welche entweder durch die Gravidität oder durch die Hypertrophie oder die Tumorbildung der Hypophyse bedingt ist. Die Frage ist eben nur die, welche Anteile des Hypophysen-Vorderlappens am meisten sezernieren; und je nachdem, welche Hormone des Hypophysen-Vorderlappens dominieren, wird man verschiedenartige Bilder beobachten können. Selbstverständlich können auch, wenn mehr als ein Anteil des Hypophysen-Vorderlappens in Mitleidenschaft gezogen ist, die einzelnen Hyperfunktionsbilder sich miteinander kombinieren und so Mischformen hervorrufen, wie z. B. Veränderungen der Genitalsphäre bei Akromegalie oder die akromegale Veränderung, die man mitunter bei Graviden findet.

Wahrscheinlich wird man, die später angegebenen Versuche zeigen das, alle Stoffe, die der Hypophysen-Vorderlappen sezerniert und hypersezerniert, auch im Harn der Individuen wiederfinden. Deshalb ist es erklärlich, daß man bei Gravidität, bei Akromegalie mit Befallensein der Genitalsphäre und bei sonstigen Tumoren im Gebiete der Sexualregion des Hypophysen-Vorderlappens das Sexualhormon „Prolan" im Harn findet[33]). Daraus wird man vielleicht andererseits den Schluß ziehen, daß auch das Wachstumshormon bei Akromegalie und bei Geschwulstbildungen im Bereiche der Wachstumszone des Hypophysen-Vorderlappens im Harn vorhanden ist. Ähnlich dürfte der Fall beim Stoffwechselhormon

liegen, was auch experimentell nachgewiesen wurde[20]). Es wird nämlich aus dem Harn Gravider bei der Gewinnung des Sexualhormons mitabgeschieden und ist, wie schon oben gesagt, im Prolan enthalten[20]). Ein anderes Präparat, das ebenfalls aus dem Harn Gravider gewonnen wird, ist das Prähormon der Promonta-Werke. Da es anders als das Prolan hergestellt wird, enthält das Prähormon nach den Untersuchungen von *Falta* und *Högler*[25]) sämtliche Hormone des Hypophysen-Vorderlappens, also auch das Wachstumshormon.

Wenn man das Resultat aus obigen Beobachtungen zieht, wird man zu dem Schluß kommen, daß das Wachstumshormon auch während der Schwangerschaft überproduziert wird, was ja auch schon das Auftreten von akromegalen Symptomen bei vielen Frauen beweist, und daß es auch im Harn Gravider vorhanden sein muß. Letzteres wird durch die Anwesenheit des Wachstumshormons in dem aus dem Schwangeren-Harn gewonnenen Prähormon bewiesen. Inwieweit das aber bei den oben beschriebenen Krankheitsbildern der Fall ist, ist meines Wissens noch nicht erforscht, doch dürfte es sich vielleicht in analoger Weise verhalten.

Daß im Prolan nach den bisherigen Versuchen das Wachstumshormon nicht zur Geltung gekommen ist, liegt wahrscheinlich daran, daß es bei der Herstellung des Prolans von diesem getrennt wird und in der ursprünglichen Substanz zurückbleibt, oder daran, daß es vollständig zerspalten wird. Jedenfalls besteht auch die Möglichkeit, daß bei den wenigen Versuchen über die Wachstumswirkung des Prolans diese aus irgendwelchen anderen Gründen zufällig nicht zum Vorschein gekommen ist. Daher erschien uns eine nochmalige Untersuchung hierüber lohnend.

Das Stoffwechselhormon hat man bisher einzeln, getrennt von den anderen Hormonen, noch nicht darstellen können. Über Versuche der Art berichten *K. J. Anselmino* und *Fr. Hoffmann*[24]). Wie schon zu Anfang meiner Ausführungen andeutungsweise berichtet wurde, hatten fast sämtliche Autoren, die die Wachstumswirkung des Hypophysen-Vorderlappens untersuchten, gleichzeitig auch den Stoffwechsel beeinflussende Erscheinungen wahrgenommen[26]). Im sogenannten Evans-Extrakt ist also auch noch das Stoffwechselhormon enthalten. Auch das Prolan und das Prähormon zeigten diese Eigen-

schaft. Ein Präparat aber, welches besonders durch seine Beeinflussung des Stoffwechsels auffällt, ist das Präphyson von Promonta.

Zahlreiche Autoren[27]) berichten über Erfolge, die bei Stoffwechselstörungen durch Injektionen oder Tablettenverordnungen von Präphyson erzielt wurden. Präphyson enthält aber nach Angaben der Firma außerdem noch die gesamten Wirkungsstoffe des Hypophysenvorderlappens, da es aus frischer Hypophysen-Vorderlappensubstanz hergestellt wird.

Die Anwesenheit des Wachstumshormons soll durch eine Veröffentlichung *Luckes*[28]) bewiesen werden, in der er von einem Fall von hypophysärem Zwergwuchs berichtet, den er durch Gaben von Präphyson so besserte, daß die Patientin, ein Mädchen von $12^1/_2$ Jahren, im Laufe von $2^1/_2$ Jahren 28 cm wuchs. Nebenbei wurde die übrige Knochenentwicklung stark gefördert und der früher deutlich gestörte Kohlehydratstoffwechsel wieder einigermaßen in Ordnung gebracht.

Hierbei muß man allerdings berücksichtigen, daß e i n Fall allein, und besonders hier, wo es sich um eine plötzliche Wachstumsförderung bei einem jungen Mädchen etwa in der Zeit des Eintretens der Pubertät handelt, nicht unbedingt beweisend zu sein braucht. Denn man hat bei derartigen Einzelfällen leider fast nie einen Kontrollfall zur Hand, uns es könnte deshalb die ganze Wirkung durch die zufällig zur gleichen Zeit einsetzende Pubertät erzielt worden sein. Dieser Fall scheint aber trotzdem so frappant in seiner Wirkung gewesen zu sein, daß *Lucke* alle anderen Begleitumstände für unwesentlich halten konnte und somit den Beweis für eine wachstumsfördernde Wirkung des Präphysons als erbracht ansah. *G. Wiele*[29]) beurteilt diesen Fall ähnlich, da auch er im Anschluß an die Ausführungen *Luckes* Präphyson zur Therapie bei Wachstumsstörungen empfiehlt. Für denselben Zweck gibt *R. Franck*[29]) in seiner „Modernen Therapie" das Präphyson an.

Die Gegenwart des Sexualhormons am Präphyson beweist die Medikation von Präphyson bei Dystrophia adiposogenitalis mit therapeutischem Erfolge[30]). Jedenfalls kann man sich aus den genannten Arbeiten darüber vergewissern, daß, wie die medikamentösen Erfolge des Präphyson erwiesen haben, alle Hormonarten des Hypophysen-Vorderlappens im Präphyson enthalten sind, wobei allerdings zu bemerken ist, daß *Zondek*

auf Grund von Versuchen zusammen mit *Aschheim* dem Präphyson die spezifische Wirkung des echten Vorderlappenhormons hinsichtlich der charakteristischen Wirkung auf den Sexualapparat abstreitet[31]).

Unsere Versuche gehen also von der Voraussetzung aus, daß man durch Injektionen von Hypophysen-Vorderlappen-Wachstumshormonen Riesenwuchs und Akromegalie erzeugen kann. Der Zweck der von *H. Boeminghaus* angeregten Versuche ist der, noch einmal experimentell nachzuprüfen, ob die fabrikmäßig hergestellten Präparate Präphyson, Prähormon und besonders Prolan Riesenwuchs entstehen lassen, ob in ihnen also das Wachstumshormon enthalten ist, und wenn ja, inwieweit dieses das Längenwachstum der langen Röhrenknochen beeinflußt.

Außerdem wurden noch weitere Versuche unternommen, die nach einer anderen Richtung hin Klarheit verschaffen sollten. Unserer Ansicht nach ist folgender Punkt bei der Erforschung der Wirkung des Wachstumshormons nicht genügend berücksichtigt worden. Das Wachstumshormon wird höchstwahrscheinlich, wie jedes andere Hormon oder Ferment des Körpers, zu der Zeit in besonderem Maße produziert, zu der es besonders gebraucht wird. Wenn man nun ein Hormon aus einem Organismus gewinnen will, um damit Versuche anzustellen, muß man es an der Stelle und zu der Zeit zu erfassen suchen, wo und wann es produziert wird. Wenn man also frische Hypophysen-Vorderlappensubstanz injiziert oder aus ihr das Wachstumshormon herstellen will, dann sollte man möglichst Hypophysen dazu verwenden, in denen wahrscheinlich das Wachstumshormon vorhanden ist. Die größte Möglichkeit für die Erfüllung dieser Voraussetzung bieten natürlich junge, nicht ausgewachsene Tiere, deren Hypophysen während der zur Zeit bestehenden Wachstumsperiode des Tieres besonders auf die Herstellung des Wachstumshormons eingestellt sind, während alte Tiere ein solches Hormon nicht mehr benötigen.

Betrachtet man daraufhin die früheren Untersuchungen der anderen Autoren, so kann man feststellen, daß niemand genau angibt, wie alt die Tiere gewesen sind, von denen die Substanz genommen wurde. Ebenso fehlt diese Angabe bei den Fabrikpräparaten, wie z. B. bei dem Präphyson. Wahr-

scheinlich hat man, da man auf diese Voraussetzungen keinen besonderen Wert legte, bald ausgewachsene und bald nicht-ausgewachsene Tiere zur Herstellung der Präparate verwendet, worauf vielleicht manche sich widersprechenden Versuchsergebnisse zurückgeführt werden könnten.

Anders liegt allerdings die Sache bei der Herstellung des Wachstumshormons aus Harn Gravider, da hierbei nicht die Hypophyse als Organ zur Herstellung verwandt wird. Daß das Wachstumshormon im Schwangerenharn vorhanden sein kann, wurde oben schon erwähnt, und ebenso wurden an derselben Stelle schon einige Erklärungen dafür abgegeben, warum das Wachstumshormon im Prolan nicht enthalten zu sein scheint. Auch hierbei scheint sich die Uneinheitlichkeit der Versuchsergebnisse dadurch zu erklären, daß die Wachstumshormonproduktion während der Gravidität individuell größeren und kleineren Schwankungen unterworfen ist. Da die Graviden gewöhnlich ausgewachsene Personen sind, dürfte bei ihnen eigentlich kein Wachstumshormon mehr gebildet werden. Durch innersekretorische Reize infolge der Gravidität scheint aber die Funktion der wachstumshormonbildenden Zellen wieder in Gang zu kommen, da der Organismus anscheinend das Hormon wieder braucht. Bei einigen Fällen wird sogar das Hormon in solchem Maße produziert, daß akromegale Symptome in Erscheinung treten. Hieraus ist nicht schwer zu schließen, daß es auch Formen geben wird, bei denen zu wenig Wachstumshormon gebildet wird. Je nach der Erscheinungsform wird man dann viel, wenig oder gar kein Wachstumshormon im Harn finden.

Aus diesen Gründen hat *H. Boeminghaus* empfohlen, die Wachstumswirkung von Hypophysen-Vorderlappenpräparaten zu beobachten, in denen das Wachstumshormon in einer annähernd konstanten Konzentration enthalten ist. Am sichersten erschienen uns da die Hypophysen junger, noch im Wachsen befindlicher Kälber. Die I. G. Farbenindustrie lieferte uns auf eine Anfrage von *H. Boeminghaus* hin eigens zu dem Zweck hergestellte Präparate, die in bezug auf ihre Herkunft den oben genannten Forderungen entsprachen. Unsere Beobachtungen erstreckten sich bei diesen Versuchen wiederum auf denselben Wirkungsbereich, wie bei unseren erstgenannten Versuchsanordnungen.

Anordnung und Ergebnisse der Versuche.

Zur Ausführung der ersten Abteilung der Versuche stellten uns liebenswürdigerweise die Promontawerke ihre Präparate Prähormon und Präphyson, die I. G. Farbenindustrie ihr Prolan zur Verfügung. Eine Ampulle Prolan und Prähormon enthält je 2 ccm Flüssigkeit mit einem Wirkungswert von 100 Ratten-Einheiten; eine Ampulle des Präphyson faßt 1,1 ccm. Der Wirkungswert, nach dem Zondekschen Verfahren in Ratteneinheiten ausgedrückt, kann bei dem letztgenannten Präparat nicht angegeben werden. Da nämlich das Präphyson, wie schon oben gesagt, sämtliche Hormone des Hypophysen-Vorderlappens enthält, kann deshalb für das gesamte Präparat nicht ohne weiteres die sexuelle Einwirkung zur Testung herangezogen werden, wie sie bei Eichung von Präparaten aus Schwangerenurin verwandt wird. Man würde deshalb bei einer Eichung des Präphyson nach dem Zondek-Aschheimschen Testverfahren kein Gesamtbild von den Wirkungsmöglichkeiten des Präphyson bekommen.

Als Versuchstiere wurden auf Vorschlag von *H. Boeminghaus* zunächst ganze Würfe von jungen Kaninchen verwandt, um damit die sichere Gewähr dafür zu haben, daß die Tiere bei gleicher Ernährung und Unterbringung konstitutionell über dieselben Wachstumsmöglichkeiten verfügten.

Begonnen wurde mit den Versuchen im Oktober 1930. Es standen zwei verschiedene, aber gleichaltrige Kaninchenwürfe im Alter von sechs bis acht Wochen zur Verfügung, und es wurde nun alle zwei Tage eine Ampulle der Präparate jedem Versuchstier intramuskulär in den Oberschenkel injiziert. Von Wurf A bekamen drei Tiere Prolan, zwei Tiere Prähormon und zwei zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung in gleicher Menge, von Wurf B erhielten drei Tiere Präphyson und zwei Tiere Kochsalzlösung.

Vom ersten Versuchstage an wurde alle vier Wochen regelmäßig vom rechten Vorderlauf jedes Tieres ein Röntgenbild angefertigt, um genau das Längenwachstum der langen Röhrenknochen kontrollieren zu können. Die Länge wurde jeweils am Radius von einer Epiphysenlinie zur anderen gemessen. Da schon vier Wochen später von beiden Würfen ganz unabhängig von den Injektionen mehrere Tiere eingingen, wurde ein neuer Wurf C angesetzt. Nr. 20, 21 mit Prolan, 22, 23 mit Präphyson, 24 mit Prähormon und 25, 26, 27 mit Kochsalz. Außerdem blieben aus der ersten Versuchsreihe noch Nr. 9 und 12 mit Prähormon und Nr. 8 mit Kochsalz am Leben. Die Injektionen wurden jetzt regelmäßig in der angegebenen Art und Weise ausgeführt, und das Längenwachstum an Hand der Röntgenbilder kontrolliert, bis ein deutlicher Wachstumsstillstand festzustellen war, welcher jeweils nach etwa acht Monaten eintrat. Im Verlaufe der Versuchszeit gingen nacheinander wieder unabhängig von den Injektionen weitere Tiere ein, Nr. 21, 26 und 27.

Wenn man die Wachstumstabelle des Wurfes A ansieht, muß man feststellen, daß eine ausgesprochene Verlängerung der Röhrenknochen der Versuchstiere, wie man es eigentlich hätte annehmen sollen, nicht stattgefunden hat.

Tabelle des Wurfes A.

Länge des Radius in mm jeweils am 21. des Monats.

			1930			1931					
			Okt.	Nov.	Dez.	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni
8	w	Kochsalz	54,0	57,0	57,5	61,0	61,5	62,0	62,5	63,0	63,0
9	w	Prähormon	51,0	53,0	54,0	58,0	60,0	62,0	63,0	63,0	63,0
10	m	Prolan	49,5	53,5	+						
11	m	Prolan	48,0	50,0	+						
12	m	Prähormon	50,0	54,0	55,0	59,5	61,5	63,5	65,5	65,5	65,5
13	w	Prolan	47,5	50,0	+						
14	m	Kochsalz	47,0	50,0	+						

Tabelle des Wurfes B.

15	m	Präphyson	48,0	51,5	+						
16	m	Präphyson	48,0	51,0	52,0	55,0	56,0	57,0	58,0	+	
17	w	Präphyson	47,5	50,5	+						
18	m	Kochsalz	48,5	51,5	+						
19	w	Kochsalz	47,0	49,5	51,5	55,0	57,0	59,0	+		

Die Bezeichnung m bedeutet männliches, w weibliches Geschlecht.

Tabelle des Wurfes C.

Länge des Radius in mm jeweils am 21. des Monats:

		1930	1931						
		Dez.	Jan.	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.
20 m	Prolan	50,5	52,5	57,5	60,5	63,6	64,5	66,5	67,0	67,0
21 w	Prolan	50,0	52,5	58,0	61,5	64,5	66,0	+		
22 m	Präphyson	49,0	52,0	56,5	61,0	64,0	66,0	68,0	68,0	68,0
23 w	Präphyson	49,0	51,0	56,0	59,5	63,5	65,0	68,0	68,0	68,0
24 m	Prähormon	48,5	50,5	55,0	58,5	61,0	64,0	65,5	67,5	67,5
25 w	Kochsalz	48,5	50,5	55,5	60,0	63,0	64,5	64,5	65,0	65,0
26 w	Kochsalz	48,5	49,0	54,0	+					
27 m	Kochsalz	48,5	50,0	55,0	+					

Beim Wurfe A kann man von Anfang bis Ende des Versuches eine gewisse Wachstumssteigerung der Prähormontiere herauslesen, wenn man berücksichtigt, daß Nr. 9 um 12,0 mm, Nr. 12 um 15,5 mm, Nr. 8 dagegen nur um 9,0 mm im ganzen gewachsen sind. Der große Unterschied von Nr. 12 dürfte sich wohl durch das männliche Geschlecht erklären.

Aus dem Wurfe B ist kein Resultat zu ersehen, da der Versuch zu früh abgebrochen wurde.

Der Wurf C läßt ähnliche Resultate erkennen, wie der Wurf A. Eine vollständige Auswertung des Ergebnisses wird dadurch verhindert, daß von den drei Kontrolltieren zwei das Ende des Versuches nicht mehr erlebt haben.

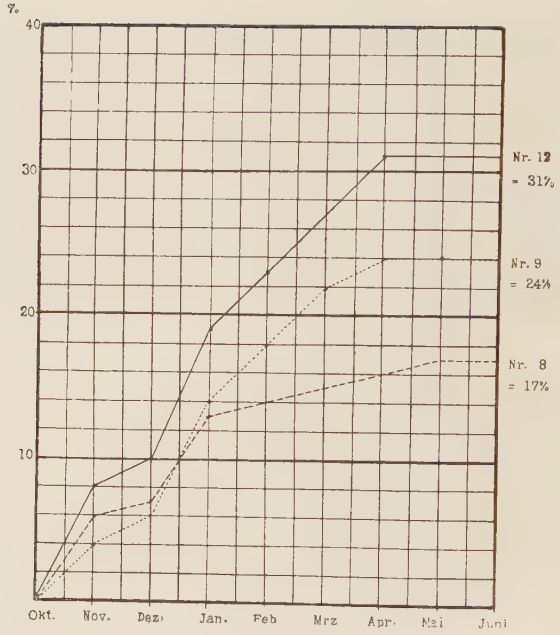
Um den Überblick über die Tabellen zu erleichtern, wurden noch die nachfolgenden Kurvenbilder des Wurfes A und C angefertigt, durch die man ein klareres Bild von den Wachstumssteigerungen erhält, da diese hier — als Zeitfunktion — in Prozenten der Anfangsgrößen ausgedrückt sind.

Bei Betrachtung der Kurven C und der einzelnen Anfangs- und Endgrößen in der Tabelle C kann man feststellen, daß

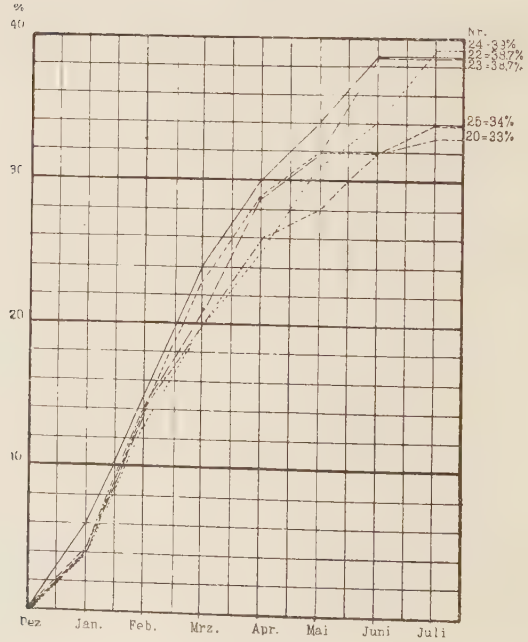
Nr. 20 m Prolan 16,5 mm = 33%
Nr. 22 m Präphyson 19,0 mm = 38,7%
Nr. 23 w Präphyson 19,0 mm = 38,7%
Nr. 24 m Prähormon 19,0 mm = 39%
Nr. 25 w Kochsalz 16,5 mm = 34%

im ganzen gewachsen sind.

Einen gewissen Wachstumserfolg kann man Nr. 22, 23 und 24 nicht absprechen, da jedes von ihnen insgesamt 2,5 mm mehr wuchs als das Kontrolltier. Das mit Prolan gespritzte



Kurvenbild A.



Kurvenbild C.

Tier zeigte jedoch nur dieselbe Wachstumstendenz wie das Kontrolltier.

Wenn man das Resultat beider Versuchsreihen A und C zusammenfaßt, so kann man wohl sagen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach im Präphyson und Prähormon das Wachstumshormon enthalten ist, und daß es anscheinend auch ein stärkeres Längenwachstum der Röhrenknochen bewirkt. Jedoch kann ich unsere Versuche nicht für ausschlaggebend beweisend ansehen, da die Wachstumsunterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren von zu geringem Ausmaße sind, um damit einen exakten Beweis führen zu können. Ebenso steht es mit unseren Versuchen mit dem Prolan, dem ich wie die anderen Autoren keine Wachstumswirkung zuschreiben könnte.

Die zweite Abteilung unserer Untersuchungen wurde mit dem nach den Angaben von *H. Boeminghaus* von der I. G. Farbenindustrie freundlicherweise hergestellten und gelieferten Präparate unternommen. Es handelte sich dabei, wie oben schon angedeutet wurde, um zerriebene Hypophysen-Vorderlappen-Substanz von jungen, nicht ausgewachsenen Kälbern. Den Versuchstieren, wiederum Kaninchen mit denselben Voraussetzungen wie oben, wurde alle zwei Tage 0,05 g des Präparates, aufgeschwemmt in physiologischer Kochsalzlösung, intramuskulär injiziert. Die Kontrolltiere bekamen dieselbe Menge Kochsalzlösung. Auch hier wurde alle vier Wochen ein Röntgenbild angefertigt.

Außerdem wurde noch eine Staffelung der Injektionen in der Art gewählt, daß zu Beginn der Experimente nur ein Tier mit dem Präparat, die anderen dagegen alle mit Kochsalzlösung behandelt wurden. Immer nach Ablauf eines Monats wurde dann eins von den Kochsalztieren statt mit Kochsalzlösung nunmehr mit der Hypophysen-Vorderlappen-Substanz gespritzt, so daß im sechsten Monat nach Beginn dieses Versuches von acht Tieren sechs mit dem Präparat und zwei zur Kontrolle mit Kochsalzlösung injiziert wurden. Wir wollten dadurch versuchen, einen bestehenden Zusammenhang zwischen den Injektionen und der Wachstumszunahme deutlicher zu machen; denn falls ein Wachstumserfolg nach einer bestimmten Zeit nach Beginn der Injektionen auftreten sollte, mußte sich dieser einwandfrei aus Tabelle und Kurvenbild herauslesen lassen können.

Wir benutzten zwei Würfe, D und E, von denen je drei Tiere Injektionen von Hypophysen-Vorderlappen-Substanz bekamen, und zwar bei D vom ersten, dritten, bzw. vom fünften Monat ab, und bei E vom zweiten, vierten, bzw. vom sechsten Monat ab, während bei jedem Wurf ein Tier dauernd Kochsalz erhielt. Der Wurf E ging im Laufe des dritten Monats fast vollständig ein, so daß ein anderer gleichaltriger Wurf F zu den Versuchen hinzugezogen werden mußte. Die ersten Bilder des Wurfes F stammen deshalb leider erst vom dritten Versuchsmonat, ebenso konnte das Tier, das programmäßig schon im zweiten Monat mit Injektionen versehen werden sollte, erst vom dritten Monat an gespritzt werden. Ebenso müssen hieraus die geringen Prozentzahlen des Wachstumsfortschrittes erklärt werden, wenn auch die absoluten Zahlen eine weniger große Rolle spielen, als gerade das Verhältnis der Werte untereinander.

Tabelle des Wurfes D.

		1931							
Nr.	Beginn im:	Mai	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.	Okt.	Nov.	Dez.
40 m	1. Monat . .	44,0	52,0	56,0	59,0	61,5	64,5	65,5	+ mm
44 m	3. Monat . .	44,0	52,5	58,0	61,5	65,0	66,0	67,5	68,5 mm
41 w	5. Monat . .	44,0	53,0	58,5	62,0	65,0	65,5	67,0	67,0 mm
42 m	Kochsalz . .	44,0	53,0	58,5	62,0	65,0	66,0	67,0	67,0 mm

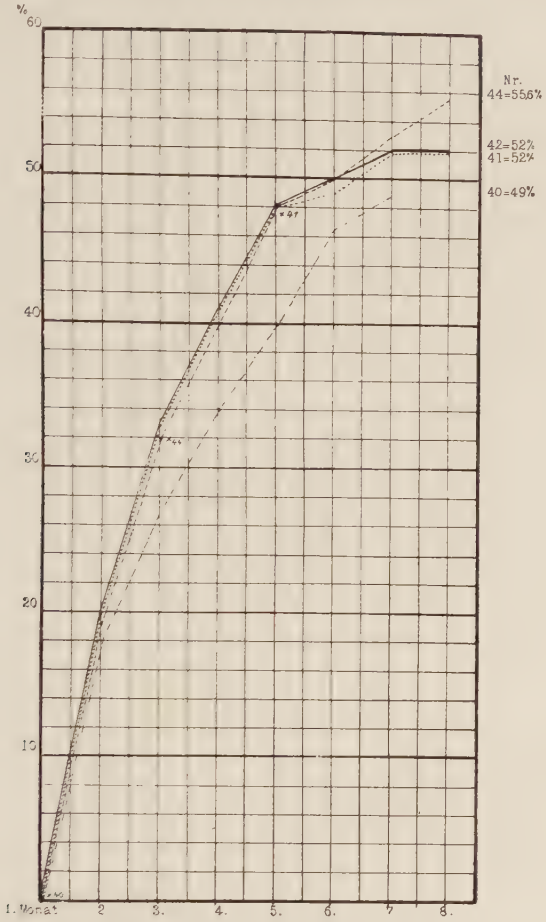
Tabelle des Wurfes F.

		1931					
Nr.	Beginn im:	Jun.	Jul.	Aug.	Sep.	Okt.	Nov.
1 m	2. Monat	55,5	59,5	61,5	+		mm
2 w	4. Monat	58,5	60,0	62,0	63,5	64,0	64,0 mm
6 m	6. Monat	60,5	62,5	64,0	65,5	66,0	66,0 mm
3 w	Kochsalz	59,5	61,5	63,0	63,5	64,0	64,0 mm

Beim Wurf D ist keinerlei Wachstumserfolg zu verzeichnen. Der einzige positive Befund, wenn man es überhaupt so nennen will, ist die Tatsache, daß zu der Zeit, als der Versuch wegen Eingehens des Tieres Nr. 40 abgebrochen wurde, die Epiphysen sämtlicher Tiere verknöchert waren, bis auf Nr. 40 und 44, bei denen die Injektionen zuerst begonnen worden waren, woraus man schließen kann, daß vielleicht dieser Zustand auf einer Wirkung des Präparates beruht.

Die Dosierung des Präparates wurde uns in der oben angeführten Art von der Firma angegeben. Es besteht natürlich die

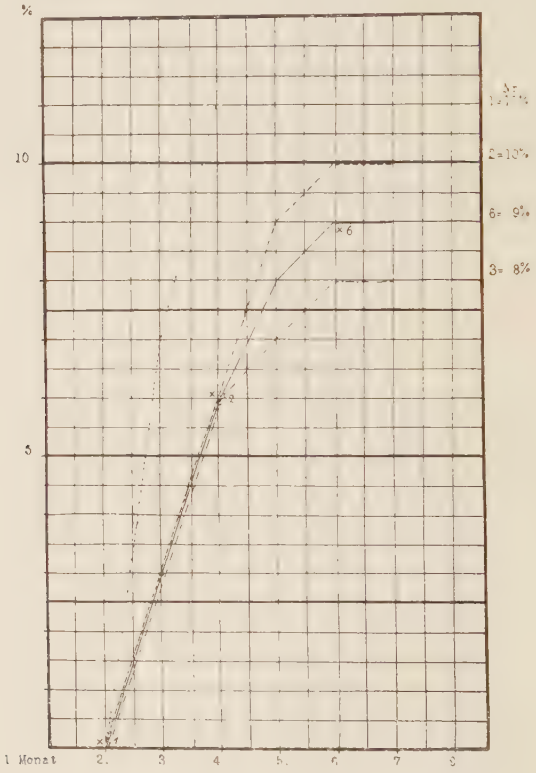
Möglichkeit, daß die Tagesdosen zu klein gewesen sind, um eine größere Wirkung hervorzurufen, zumal z. B. eine Ampulle Präphyson 0,35 g Organsubstanz enthält.



Kurvenbild D.
Die Kreuzchen zeigen den Beginn der Injektionen an.

Andererseits konnte natürlich auch der Grund für die gesamten mäßigen Resultate bei den Versuchstieren liegen. Es wäre immerhin möglich, daß Kaninchen sich für diese Art von Versuchen nicht eignen, so daß von vornherein die Möglichkeit für einen positiven Ausfall solcher Experimente gar

nicht besteht. Da auch fast sämtliche anderen Autoren an Ratten oder Hunden gearbeitet haben, und sogar manche von Mißerfolgen bei derartigen Versuchen mit Kaninchen als Versuchstieren berichten[32]), wurden die obigen Versuche noch einmal an Ratten ausgeführt, um die Resultate besser miteinander vergleichen zu können.



Kurvenbild F.
Die Kreuzchen zeigen den Beginn der Injektionen an.

Von elf jungen Ratten aus zwei gleichaltrigen Würfen bekamen je zwei Tiere Prolan, Prähormon, Präphyson oder unser neues Präparat, und drei Tiere zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die Versuchsanordnung war sonst genau die gleiche wie bei den früheren Versuchen. Wegen der verhältnismäßig geringeren Größe der Ratten wurde von einer Steigerung der Präparatdosis abgesehen. Die Kontrollbilder sollten jedesmal nach sechs Wochen angefertigt werden,

damit infolge der größeren Zeitdifferenz auch die Wachstumsunterschiede mehr zum Vorschein treten konnten. Nach etwa fünf Wochen gingen plötzlich kurz hintereinander fast sämtliche Ratten ein. Da die als Ersatz herbeigeschafften Ratten bald darauf dasselbe Schicksal teilten, mußte von der Fortsetzung dieses Versuches vorläufig Abstand genommen werden, besonders da auch die Promontawerke die Herstellung ihres Prähormon einstellten.

Um nun über die Beeinflussung des Längenwachstums der langen Röhrenknochen durch das von *H. Boeminghaus* angegebene Hypophysen-Vorderlappenpräparat einen weiteren Aufschluß zu erhalten, wurden mit diesem Präparat noch Versuche an einem Wurf etwa acht Wochen alter Hunde unternommen. Zwei von den Hunden bekamen alle zwei Tage 0,1 g der in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Organsubstanz, und der dritte Hund zur Kontrolle die gleiche Menge Kochsalzlösung intramuskulär injiziert. Bei diesen Tieren wurde das Längenwachstum des Radius alle vier Wochen mittels Röntgenphotographie kontrolliert. Als die vorliegende Arbeit abgeschlossen wurde, konnte man, obwohl die Epiphysenlinien der Knochen infolge der erst viermonatigen Versuchsdauer noch nicht verknöchert waren, trotzdem schon ein positives Resultat beobachten. Dieses Resultat läßt sich aus der folgenden Tabelle des Wurfes G ersehen.

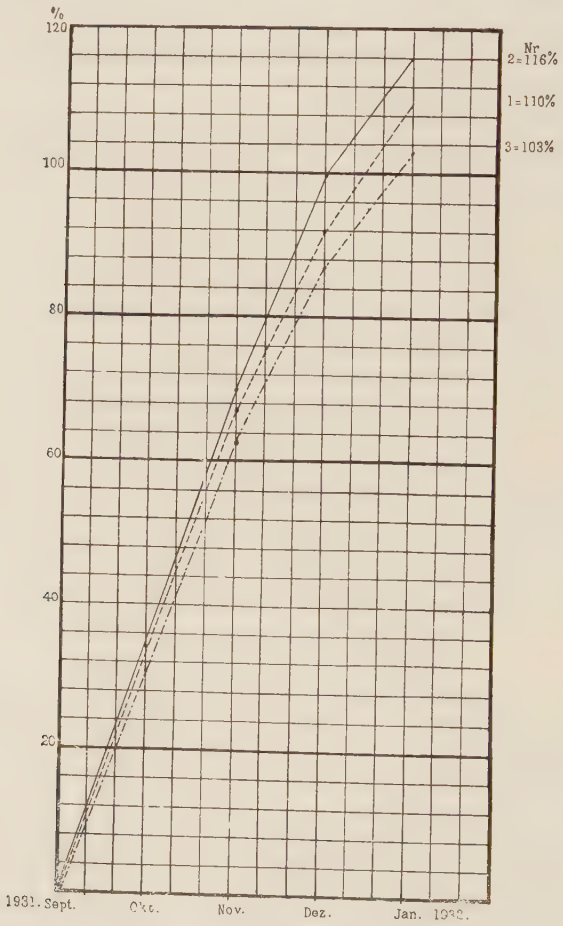
Tabelle des Wurfes G.

	1931				1932	
Nr. Injektionsart	Sep.	Okt.	Nov.	Dez.	Jan.	
1 w Versuchstier	6,00	8,05	10,00	11,50	12,60	cm
2 m Versuchstier	5,90	7,90	10,05	11,80	12,75	cm
3 w Kontrolltier	5,80	7,60	9,50	10,90	11,80	cm

Auf Grund genauer Messungen konnte festgestellt werden, daß die Verlängerung des Radius bei dem Tier Nr. 1 6,60 cm, bei dem Tier Nr. 2 6,85 cm und bei Nr. 3 nur 6,00 cm beträgt; d. h. also, daß bei den injizierten Tieren der Radius um 6 mm bzw. um 8,5 mm mehr gewachsen ist als der des unbehandelten Tieres Nr. 3. Aus dem Kurvenbilde G ist diese Wachstumssteigerung, in Prozenten der Anfangsgrößen ausgedrückt, ebenfalls gut zu ersehen.

Faßt man die Ergebnisse der einzelnen Versuche mit dem von *H. Boeminghaus* angegebenen Hypophysen-Vorderlappen-

Präparat zusammen, so kann man sagen, daß das Längenwachstum der langen Röhrenknochen bei Kaninchen nur in geringem Maße gefördert wurde, was in analogem Verhältnis zu ähnlichen, oben schon angegebenen Versuchen[32]) anderer



Kurvenbild G.

Autoren steht. Bei Hunden jedoch war die Wirkung trotz der geringen Dosierung des Präparates so deutlich, daß man einen auffallenden Unterschied im Längenwachstum zwischen den behandelten und den unbehandelten Tieren feststellen konnte.

Bei der Auswertung der Versuche muß man aber noch folgendes berücksichtigen. Sämtliche Versuchstiere besaßen gesunde Hypophysen mit normaler Funktion und damit die Voraussetzung für einen normalen Wachstumsverlauf. Fügt man nun dem bestehenden, physiologischen Inkretstrom in irgendwelcher Form noch weitere Hormonsubstanz hinzu, so kann man nicht verlangen, daß der Erfolg, der an und für sich dem Zustandsbild einer Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens ähnlich sein sollte — bei beiden Formen besteht eine Überladung des Organismus mit Hypophysen-Vorderlappen-Hormonen —, ein sehr großer sein wird, da sich die Funktion der gesunden Hypophyse wahrscheinlich dem Bedarf des Körpers anpassen wird. Es wird daher bei Angebot der Hormone von außen die innere Produktion dementsprechend eingestellt werden, um pathologische Zustände zu vermeiden.

Anders dürfte es sich natürlich in den Fällen verhalten, bei denen die Funktion der Drüse gestört ist, wo also eine Hypo- oder Dysfunktion besteht. Um die hierdurch entstehenden Folgeerscheinungen zum Schwinden zu bringen, wird jetzt eine Anreicherung von Hormonen von außen her angezeigt und auch von Nutzen sein. Die größte Aussicht auf Erfolg werden dann natürlich die Präparate haben, deren Anwendung sogar beim Gesunden schon eine Wirkung in Form von Hyperfunktionserscheinungen hervorruft. Diesen Anforderungen dürfte das von *H. Boeminghaus* angegebene Hypophysen-Vorderlappen-Präparat voraussichtlich entsprechen.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. *Boeminghaus* für die Überlassung der Arbeit, sowie für die Anregungen und Ratschläge bei der Ausführung der Versuche, und Herrn Prof. Dr. *Klapp* als Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg dafür meinen ergebensten Dank auszusprechen, daß es mir gestattet war, Versuchstiere, Präparate wie auch anderes Eigentum der Klinik zu meinen Versuchen zu gebrauchen.

Literaturverzeichnis.

1. V. Horsley, Lancet I, 5 (1886). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 98 (1929).
2. B. Aschner, Pflügers Archiv 146, 1 (1912). — Med. Klin. 20, 1681 (1924); Handb. Inn. Sekret. 2, 277 (1927).
3. E. Uhlenhuth, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 18, 11 (1920). — Endocrin. and Metab. I, 189 (1924). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 123 (1929).
4. H. M. Evans und H. A. Long, Anat. Rec. 21, 62 (1921); 23, 19 (1922).
   H. M. Evans und M. E. Simpson, Anat. Rec. 32, 206 (1926). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 124 (1929); Handbuch der normalen und pathologischen Anatomie, S. 461. — Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. 8, 483 (1921).
5. Ph. E. Smith, Amer. J. Physiol. 80, 114 (1927), 81, 20 (1927). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 114.
6. B. Zondek, Klin. Wochenschr. 11, 485 (1928); 30, 1404; 31, 1453 (1928); 6, 245; 9, 393 (1930).
7. Caselli, nach A. Gemelli, Arch. ital. d. Biol. 50, 157 (1908). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 113.
8. B. Aschner, Med. Klin. 20, 1681 (1924). — Handb. Inn. Sekret. 2, 277 (1927).
9. B. Zondek, Klin. Wochenschrift 6, 245 (1930); 9, 393 (1930).
10. A. Driels und G. Mosberg, Klin. Wochenschrift 32, 1504 (1931).
11. Tr. J. Putnam, E. B. Benedict und H. M. Teel, Arch. Surg. 18, 1708 (1929).
12. H. M. Evans und M. E. Simpson, J. Amer. Med. Assoc. 91, 1337 (1928). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 49, S. 513.
13. Johnson und Sayles, Physiol. Zool. 2, 285 (1929). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 53, S. 90.
14. Cushing und Teel, Amer. J. Physiol. 90, 323 (1929). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 53, S. 587.
15. W. G. Dowes jr., Ann. Intern. Med. I, 6, 412 (1927). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 45, S. 389.

16. Reichert, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 27, 204 (1929). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 55, S. 783.
17. Gragert, Klin. Wochenschrift 34, 1597 (1931).
18. Larson und Bergein, Endocrinolog. 13, 63 (1929). Ref.: Berichte der gesamten Physiologie und experimentellen Pharmakologie. Bd. 52, S. 158.
19. B. Zondek und S. Aschheim, Klin. Wochenschr. 18, 831 (1928); 4, 157 (1929); Zbl. Gynäk. 14 (1929); Endocrinolog. I, 1 (1928); V, Festschrift für Biedl (1929).
20. B. Zondek und G. Köhler, Klin. Wochenschr. 3, 110 (1930).
21. F. Schröder, Klin. Wochenschr. 48, 2221 (1931).
22. G. J. Kraus, Klin. Wochenschr. 32, 1518 (1931).
23. E. Margittay-Becht und L. Miklos, Klin. Wochenschr. 43, 2019 (1931); 50, 2306 (1931).
24. K. J. Anselmino und F. Hoffmann, Klin. Wochenschr. 52, 2380 (1931).
25. W. Falta und F. Högler, Klin. Wochenschr. 39, 1807 (1930).
26. O. Kestner, R. Liebeschütz-Plaut, H. Schadow, Klin. Wchschr. 36, 1646 (1926).
27. M. Reihe, Münch. Med. Woch., 22, 902 (1926).
F. Kisch, Med. Klin., 11, 396 (1927).
W. Suchier, Münch. Med. Woch. 42, 1795 (1927).
K. Herman, Klin. Wchschr. 20, 944 (1928).
Wilder, Berichte der Ges. f. Ärzte in Wien, Sitzung vom 15. 11. 1929.
H. Bernhard, Klin. Wchschr. 9, 399 (1930).
G. Wiele, Klin. Wchschr. 2, 66 (1932).
28. H. Lucke, Ztschr. f. Konstitutionslehre, Bd. 14. 4 (1929).
29. G. Wiele, Med. Welt, 41, 1482 (1929).
R. Franck, Moderne Therapie, S. 550 (1931).
30. W. Falta, im Handb. der Inn. Medizin von Mohr und Staechelin.
31. B. Zondek und S. Aschheim, Arch. Gynäk. 130, (1927).
32. M. Reiss und K. A. Winter, Endocrinolog. III, 3 (1929). Ref.: B. Zondek und G. Köhler, Klin. Wchschr. 3, 110 (1930).
Tr. J. Putnam und Mitarbeiter, Amer. J. Physiolog. 84, 157 (1927). Ref.: P. Trendelenburg, Die Hormone, S. 125 (1929).
33. H. U. Hirsch-Hoffmann, Klin. Wchschr. 3, 94 (1932).

Lebenslauf.

Am 13. Juli 1908 wurde ich, WOLFGANG THIEL, in Münster i. W. als Sohn des späteren Universitätsprofessors Dr. ALFRED THIEL geboren. Ich bin evangelisch und preußischer Staatsangehöriger. Ich besuchte von Ostern 1914 bis Ostern 1917 die Vorschule und von da ab 9 Jahre lang das Gymnasium Philippinum zu Marburg, wo ich Ostern 1926 das Zeugnis der Reife erhielt.

Darauf widmete ich mich 5 Semester in Marburg dem vorklinischen Studium und besuchte dann nach vollständig bestandener ärztlicher Vorprüfung (Ende des Sommer-Semesters 1928) die Universitäten München und Graz je 1 Semester und Freiburg und Marburg je 2 Semester. Vom 15. Oktober 1931 bis 21. Januar 1932 erledigte ich das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg: Geheimrat Prof. Dr. Korschelt, v. Auwers, Prof. Dr. Schaefer, Thiel, Claussen, Strecker, Alverdes, Geheimrat Prof. Dr. med. Hildebrand, Kehrer, Prof. Dr. med. Göppert, Schwenkenbecher, Kutscher, Freudenberg, Ruete, Uffenorde, Dittler, Versé, Kretschmer, Jakobshagen, Grüter, Klapp, Klewitz, Baur, Pfannenstiel, Burckhardt, Wiedhopf, Naujoks, Nauck, Boeminghaus, Loebell, Priv.-Doz. Dr. med. Neumann, Arndt, Eimer, Schubert, Mauz.

In München: Geheimrat Prof. Dr. med. Fr. v. Müller, v. Zumbusch, Döderlein, Lexer, Prof. Dr. med. Boehm, Drevermann, Brogsitter.

In Graz: Geheimrat Prof. Dr. med. Knauer, Prof. Dr. med. Denk, Hamburger, Beitzke.

In Freiburg: Geheimrat Prof. Dr. med. Aschoff, Hoche, Prof. Dr. med. Rehn, Pankow, Eppinger, Janssen, Nieden, Kräuter, Privatdozent Dr. med. Nißle, Schönheimer, Seeliger, Schönholz, Wilhelm, Ruf.